



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2004114239/04, 05.09.2002

(30) Приоритет: 04.10.2001 DE 10148883.1

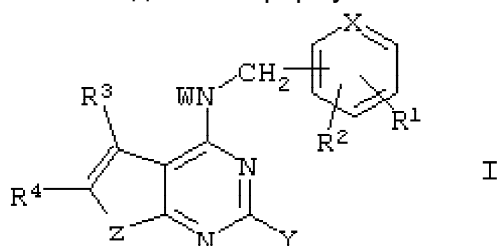
(43) Дата публикации заявки: 27.10.2005 Бюл. № 30

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 05.05.2004

(86) Заявка РСТ:
EP 02/09935 (05.09.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/031447 (17.04.2003)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., д.10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", И.А.Веселицкой(71) Заявитель(и):
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)(72) Автор(ы):
ЭГГЕНВАЙЛЕР Ханс-Михаэль (DE),
БАУМГАРТ Манфред (DE),
ШЕЛЛИНГ Пьер (DE),
БАЙЕР Норберт (DE),
КРИШТАДЛЕР Мария (DE)(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА**

Формула изобретения

1. Соединения формулы I

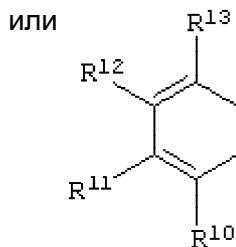


в которой R¹ и R² каждый, независимо друг от друга, представляет собой H, A, OH, OA или Hal,

R¹ и R² вместе альтернативно представляют собой алкилен, который имеет 3-5 атомов углерода, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- или -O-CH₂-CH₂-O-,

R³ и R⁴ каждый, независимо друг от друга, представляет собой H, A или Hal,

R³ и R⁴ вместе альтернативно представляют собой алкилен или алкилиден, который имеет 3-5 атомов углерода,



W представляет собой H или алкил, который имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода,

X представляет собой CH или N,

Y представляет собой $(CH_2)_q-R^7$ или R^5 , R^6 или R^9 , каждый из которых незамещен или однозамещен $(CH_2)_nR^{20}$,

Z представляет собой O, NH или NA' ,

A' представляет собой алкил, который имеет 1-6 атомов углерода, $-CHAr$ или $-CHAr-A''$,

A'' представляет собой алкил, который имеет 1-6 атомов углерода,

R^5 представляет собой линейный или разветвленный алкил, который имеет 1-10 атомов углерода, в котором одна или две CH_2 группы могут быть заменены $-CH=CH-$ группами, $-C\equiv C-$ группами, $-O-$, $CO-$, $-S-$, $-SO-$, SO_2- , $-NH-$ или $-NA-$,

R^6 представляет собой циклоалкил или циклоалкилалкилен, который имеет 5-12 атомов углерода,

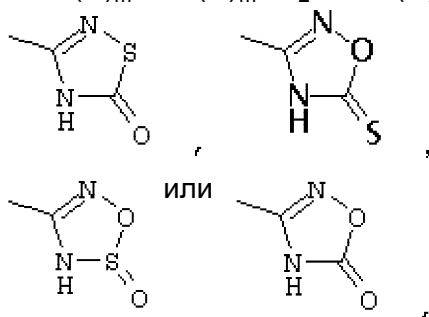
R^7 представляет собой насыщенный или ненасыщенный 5-7-членный гетероциклический радикал, который имеет 1-4 атома N, O или S, который незамещен или однозамещен, дизамещен или тризамещен R^{20} , A, Hal или CF_3 ,

R^9 представляет собой Ar или $(CH_2)_k-Ar$,

R^{10} , R^{11} ,

R^{12} и R^{13} каждый, независимо друг от друга, представляет собой H, A, Hal, OA, OH, NH_2 , NHA, NA_2 или R^{20} ,

R^{20} представляет собой $-COOH$, $-COOA$, $-CONH_2$, $-CONHA$, $-CONA_2$, $-CN$, тетразол-5-ил, $-S(O)_mA$, $-S(O)_mNH_2$ или $S(O)_mOH$,



A представляет собой алкил или алкенил, который имеет от 1 до 6 атомов углерода, в котором 1-7 атомов водорода могут быть заменены F,

Ar представляет собой фенильный радикал, который незамещен или однозамещен, дизамещен или тризамещен Hal, A, OA, OH, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 или CN,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

k и q каждый, независимо друг от друга, представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,

m представляет собой 1 или 2

и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3,

и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

2. Соединения в соответствии с п.1, в которых

X представляет собой CH,

и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

3. Соединения в соответствии с п.1 или 2, в которых

R^9 представляет собой фенильный радикал, который незамещен или однозамещен или дизамещен COOH , COOA , CONH_2 , CONA_2 , CONHA , CN , $\text{NH}\text{SO}_2\text{A}$, $\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$ или SO_2A , и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

4. Соединения в соответствии с п.1 или 2, в которых

Y представляет собой фенил, 1-пиперидинил, пиперазинил или циклогексил, каждый из которых однозамещен или дизамещен COOH , COOA или $-\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

5. Соединения в соответствии с п.1 или 2, в которых

R^3 и R^4 каждый, независимо друг от друга, представляет собой H , A , OA или Hal ,

R^1 и R^2 вместе представляют собой $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ или $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

Y представляет собой фенил, 1-пиперидинил, пиперазинил или циклогексил, каждый из которых однозамещен или дизамещен COOH , COOA или $-\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

6. Соединения в соответствии с п.1 или 2, в которых

R^3 и R^4 вместе представляют собой $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_3)_4-$ или $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,

R^1 и R^2 каждый, независимо друг от друга, представляет собой H , OA или Hal ,

R^1 и R^2 вместе альтернативно представляют собой алкилен, содержащий $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

Y представляет собой фенил, 1-пиперидинил, пиперазинил или циклогексил, каждый из которых однозамещен или дизамещен COOH , COOA или $-\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

7. Соединения в соответствии с п.1 или 2, в которых

Y представляет собой цикlopентилметилen, циклогексилметилen, циклогексилэтилen, циклогексилпропилen или циклогексилбутилen, каждый из которых однозамещен COOH или COOA ,

и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

8. Соединения в соответствии с п.1 или 2, в которых

Y представляет собой R^5 или R^6 , каждый из которых замещен COOH , COOA , CONH_2 , CONA_2 , CONHA или $-\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,

и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

9. Соединения в соответствии с п.1 или 2, в которых

Y представляет собой R^5 , R^6 или R^9 , каждый из которых замещен $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$,

R^5 представляет собой метил, этил, пропил или бутил,

R^9 представляет собой фенил или бензил,

n представляет собой 0 или 1,

R^{20} представляет собой COOH , COOA , CONH_2 , CONA_2 , CONHA или $-\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,

и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

10. Соединения в соответствии с п.1, в которых

X представляет собой CH ,

Y представляет собой R^5 , R^6 или R^9 , каждый из которых замещен $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{20}$,

R^5 представляет собой метил, этил, пропил или бутил,

R^9 представляет собой фенил или бензил,

n представляет собой 0 или 1,

R^{20} представляет собой COOH или COOA ,

и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

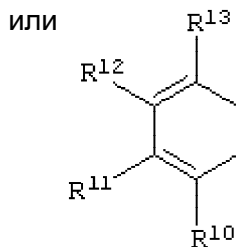
11. Соединения в соответствии с п.1, в которых
X представляет собой CH,
Y представляет собой R⁵, R⁶ или R⁹, каждый из которых замещен -(CH₂)_n-R²⁰,
Z представляет собой NH или NHA',
R⁵ представляет собой метил, этил, пропил или бутил,
R⁹ представляет собой фенил или бензил,
n представляет собой 0 или 1,
R²⁰ представляет собой COOH или COOA,
и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

12. Соединения в соответствии с п.1, в которых
X представляет собой CH,
Y представляет собой R⁵, R⁶ или R⁹, каждый из которых замещен -(CH₂)_n-R²⁰,
Z представляет собой O,
R⁵ представляет собой метил, этил, пропил или бутил,
R⁹ представляет собой фенил или бензил,
n представляет собой 0 или 1,
R²⁰ представляет собой COOH или COOA,
и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

13. Соединения в соответствии с п.1, в которых
X представляет собой CH,
Y представляет собой R⁵, R⁶ или R⁹, каждый из которых замещен -(CH₂)_n-R²⁰,
Z представляет собой NH или NHA',
R³ и R⁴ вместе представляют собой алкилен, который имеет 3-4 атома углерода,
R⁵ представляет собой метил, этил, пропил или бутил,
R⁹ представляет собой фенил или бензил,
n представляет собой 0 или 1,
R²⁰ представляет собой COOH или COOA;
и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

14. Соединения в соответствии с п.1, в которых
X представляет собой CH,
Y представляет собой R⁵, R⁶ или R⁹, каждый из которых замещен -(CH₂)_n-R²⁰,
Z представляет собой O,
R³ и R⁴ вместе представляют собой алкилен, который имеет 3-4 атома углерода,
R⁵ представляет собой метил, этил, пропил или бутил,
R⁹ представляет собой фенил или бензил,
n представляет собой 0 или 1,
R²⁰ представляет собой COOH или COOA,
и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

15. Соединения в соответствии с п.1, в которых
R¹ и R² каждый, независимо друг от друга, представляет собой H, A, OH, OA или Hal,
R¹ и R² вместе альтернативно представляют собой алкилен, который имеет 3-5 атомов углерода, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- или -O-CH₂-CH₂-O-,
R³ и R⁴ каждый, независимо друг от друга, представляет собой H, A или Hal,
R³ и R⁴ вместе альтернативно представляют собой алкилен или алкилиден, который имеет 3-5 атомов углерода,



W представляет собой H,

X представляет собой CH или N,

Y представляет собой $(CH_2)_q-R^7$, или R^5 , R^6 или R^9 , каждый из которых незамещен или однозамещен $(CH_2)_nR^{20}$,

Z представляет собой O, NH или NA' ,

A' представляет собой алкил, который имеет 1-6 атомов углерода, $-CHAr$ или $-CHAr-A''$,

A'' представляет собой алкил, который имеет 1-6 атомов углерода,

R^5 представляет собой линейный или разветвленный алкил, который имеет 1-10 атомов углерода,

R^6 представляет собой циклоалкил или циклоалкилалкилен, который имеет 5-12 атомов углерода,

R^7 представляет собой насыщенный или ненасыщенный, 5-7-членный гетероциклический радикал, который имеет 1-2 атома N, который незамещенный или однозамещен R^{20} , A, Hal или CF_3 ,

R^9 представляет собой Ar или $(CH_2)_k-Ar$,

R^{10} , R^{11} ,

R^{13} и R^{13} представляют собой H,

R^{20} представляет собой $-COOH$, $-COOA$ или $-S(O)_m A$,

A представляет собой алкил, который имеет от 1 до 6 атомов углерода, в котором 1-7 атомов водорода могут быть заменены F,

Ar представляет собой фенил,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

k и q каждый, независимо друг от друга, представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,

m представляет собой 1 или 2

и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3,

и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

16. Соединения формулы I в соответствии с п.1,

4-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-9-(1-фенилэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,

4-[4-бензиламино-9-(1-фенилэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,

4-[4-(3,4-диметоксибензиламино)-9-(1-фенилэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,

4-[4-(3,4-дихлорбензиламино)-9-(1-фенилэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,

4-[4-(3,4-метилendioксибензиламино)-9-(1-фенилэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,

4-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-9-(1-фенилэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]масляная кислота,

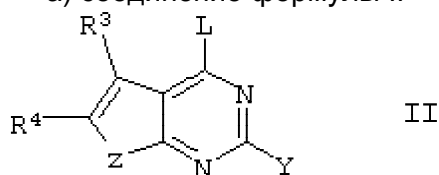
4-[4-бензиламино-9-(1-фенилэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]масляная кислота,

4-[4-(3,4-диметоксибензиламино)-9-(1-фенилэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]масляная кислота,

4-[4-(3,4-дихлорбензиламино)-9-(1-фенилэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]масляная кислота,
 4-[4-(3,4-метилендиоксибензиламино)-9-(1-фенилэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]масляная кислота,
 4-[4-(3,4-метилендиоксибензиламино)-5,6,7,8-тетрагидробензо-[4,5]фууро[2,3-d]пиримидин-2-ил]бензойная кислота,
 4-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5,6,7,8-тетрагидро-бензо[4,5]фууро[2,3-d]пиримидин-2-ил]бензойная кислота,
 4-(4-бензиламино-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]фууро[2,3-d]-пиримидин-2-ил)бензойная кислота,
 4-[4-(3,4-диметоксибензиламино)-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]-фууро[2,3-d]пиримидин-2-ил]бензойная кислота,
 4-[4-(3,4-дихлорбензиламино)-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]-фууро[2,3-d]пиримидин-2-ил]бензойная кислота,
 4-{4-[(пиридин-3-илметил)амино]-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]-фууро[2,3-d]пиримидин-2-ил}бензойная кислота,
 4-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5,6,7,8-тетрагидробензо-[4,5]фууро[2,3-d]пиримидин-2-ил]масляная кислота,
 4-[4-(3,4-метилендиоксибензиламино)-5,6,7,8-тетрагидробензо-[4,5]фууро[2,3-d]пиримидин-2-ил]масляная кислота,
 1-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5,6,7,8-тетрагидробензо-[4,5]фууро[2,3-d]пиримидин-2-илметил]пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5,6,7,8-тетрагидробензо-[4,5]фууро[2,3-d]пиримидин-2-илметил]пиперазин,
 1-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-5,6,7,8-тетрагидробензо-[4,5]фууро[2,3-d]пиримидин-2-илметил]-4-метилсульфонилпиперазин,
 4-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-9Н-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]масляная кислота,
 4-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-9Н-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,
 4-[4-(3,4-метилендиоксибензиламино)-9-этил-9Н-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,
 4-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-9-этил-9Н-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,
 4-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-9-метил-9Н-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,
 4-[4-(3,4-метилендиоксибензиламино)-9-метил-9Н-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,
 5-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-9-метил-9Н-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]пентановая кислота,
 4-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-9-бензил-9Н-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,
 4-[4-(3-хлор-4-метоксибензиламино)-9-изопропил-9Н-1,3,9-триазафлуорен-2-ил]бензойная кислота,
 и их фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры.

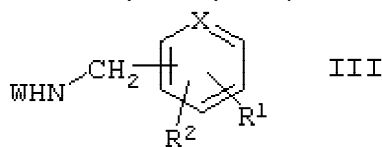
17. Способ получения соединений формулы I в соответствии с п.1 и их солей, характеризующийся тем, что

а) соединение формулы II



в которой Y, Z, R¹ и R² имеют значения, указанные в п.1,
 и L представляет собой Cl, Br, OH, SCH₃ или реакционноспособную сложноэфирную OH-группу,

подвергают реакции с соединением формулы III



в которой X, W, R¹ и R² имеют значения, указанные в п.1,
или

b) радикал X в соединении формулы I превращают в другой радикал X путем, например, гидролизирования сложноефирной группы до COOH-группы или превращения COOH-группы в амидную или цианогруппу, и/или соединение формулы I превращают в одну из его солей.

18. Соединения формулы I в соответствии с одним или несколькими пп.1-16 в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы V.

19. Лекарственное средство, содержащее по крайней мере одно соединение формулы I в соответствии с одним или несколькими пп.1-16 и/или его фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и, при необходимости, наполнители и вспомогательные вещества.

20. Применение соединений в соответствии с одним или несколькими пп.1-16 и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения стенокардии, повышенного кровяного давления, легочной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), легочного сердца, декстрокардиальной недостаточности, атеросклероза, состояний сниженной потенциальной способности сердечных сосудов, заболеваний периферических сосудов, ударов, бронхитов, аллергической астмы, хронической астмы, аллергических ринитов, глаукомы, синдрома раздраженной толстой кишки, опухолей, почечной недостаточности, циррозов печени, для лечения женских половых расстройств, воспаления, остеопороза, для лечения злокачественной гипертонии, феохромоцитомы, заболеваний периферических сосудов (окклюзии), заболеваний сосудов, тромбоцитопении, пептической язвы, нарушений перистальтических движений, чрезкожной транслюминальной пластической операции на сердечных сосудах, пластической операции на сонной артерии, послеоперационного стеноза сердечного шунта, продромальных болей и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

21. Применение соединений в соответствии с одним или несколькими пп.1-16 и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и для лечения и/или терапии нарушений потенции.

22. Лекарственное средство, содержащее по крайней мере одно соединение формулы I в соответствии с одним или несколькими пп.1-16 и/или его фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и, по крайней мере один дополнительный активный компонент лекарственного средства.

23. Лекарственное средство, содержащее по крайней мере одно соединение формулы I в соответствии с одним или несколькими пп.1-16 и/или его фармацевтически пригодные производные, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и, по крайней мере один дополнительный активный компонент лекарственного средства, выбранный из группы, включающей

- a) простагландин или производное постагландина,
- b) антагонист кальция,
- c) антитромботическое средство,
- d) антагонист рецептора эндотелина,
- e) нитрат,
- f) α-адренергический ингибитор,
- g) активный компонент, обладающий центральным допаминергическим действием,
- h) ингибитор ACE,

- i) ингибитор NEP,
- j) смешанный α, β -ингибитор,
- k) вазоактивный кишечный пептид.

24. Комплект (набор), включающий отдельные пакеты

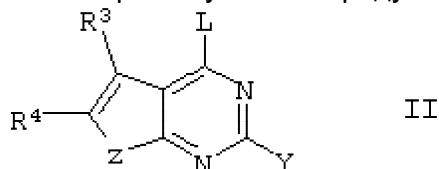
(a) эффективного количества соединения формулы I в соответствии с одним или несколькими п.п. 1-16 и/или его фармацевтически приемлемых производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях,

и

(b) эффективного количества дополнительного активного компонента лекарственного средства.

25. Применение соединений формулы I в соответствии с одним или несколькими пп. 1-4 и/или их фармацевтически приемлемых производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний сердечнососудистой системы и для лечения и/или терапии нарушений потенции, для лечения стенокардии, повышенного кровяного давления, легочной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), легочного сердца, декстрокардиальной недостаточности, атеросклероза, состояний сниженной потенциальной способности сердечных сосудов, заболеваний периферических сосудов, ударов, бронхитов, аллергической астмы, хронической астмы, аллергических ринитов, глаукомы, синдрома раздраженной толстой кишки, опухолей, почечной недостаточности, циррозов печени, для лечения женских половых расстройств, воспаления, остеопороза, для лечения злокачественной гипертензии, феохромоцитомы, заболеваний периферических сосудов (окклюзии), заболеваний сосудов, тромбоцитопении, пептической язвы, нарушений перистальтических движений, чрезкожной трансклюминальной пластической операции на сердечных сосудах, пластической операции на сонной артерии, послеоперационного стеноза сердечного шунта, продромальных болей и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, в сочетании с по крайней мере с одним дополнительным активным компонентом лекарственного средства.

26. Промежуточные продукты формулы II



в которой Y, Z, R³ и R⁴ имеют значения, указанные в п. 1,
и L представляет собой Cl, Br, OH, SCH₃ или реакционноспособную сложноэфирную OH-группу, и их соли.